

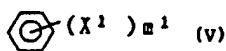
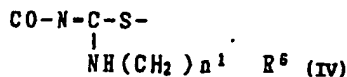
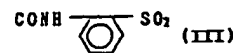
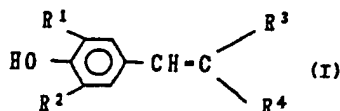


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 <sup>4</sup> C07C 121/75, 120/00 C07D 207/38, 231/36, 277/36 C07D 307/32, A61K 7/42 A61K 31/275, 31/34, 31/425 C09K 3/00, C12N 9/99</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 88/ 07035</p> <p>(43) 国際公開日 1988年9月22日 (22.09.88)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP88/00254</p> <p>(22) 国際出願日 1988年3月10日 (10. 03. 88)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭 62-55965 特願昭 62-55966 特願昭 62-57256</p> <p>(32) 優先日 1987年3月11日 (11. 03. 87) 1987年3月11日 (11. 03. 87) 1987年3月12日 (12. 03. 87)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 産研化学工業株式会社 (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 白石忠義 (SHIRAISHI, Tadayoshi)(JP/JP) 〒676 兵庫県高砂市西畑3丁目8番14号 Hyogo, (JP) 亀山啓司 (KAMEYAMA, Keiji)(JP/JP) 〒675-01 兵庫県加古川市平岡町一色西2-35 Hyogo, (JP) 堂本明史 (DOMOTO, Takeshi)(JP/JP) 〒675 兵庫県加古川市加古川町平野310-7 ミキハウス302号 Hyogo, (JP) 今井直博 (IMAI, Naohiro)(JP/JP) 〒675 兵庫県加古川市野口町長砂951-9 Hyogo, (JP)</p> <p>嶋田善夫 (SHIMADA, Yoshio)(JP/JP) 〒675 兵庫県加古川市加古川町河原321の2 Hyogo, (JP) 有木 豊 (ARIKI, Yutaka)(JP/JP) 〒671-01 兵庫県姫路市大塩町925-9 Hyogo, (JP) 細江和典 (HOSOE, Kazunori)(JP/JP) 〒676 兵庫県高砂市西畑3-8-5 Hyogo, (JP) 河津昌司 (KAWATSU, Masaji)(JP/JP) 〒676 兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63 Hyogo, (JP) 勝見郁男 (KATSUMI, Ikuo)(JP/JP) 〒655 兵庫県神戸市垂水区千島ヶ丘3-22-31 Hyogo, (JP) 日高隆義 (HIDAKA, Takayoshi)(JP/JP) 〒655 兵庫県神戸市垂水区本多岡2丁目21-8 Hyogo, (JP) 渡辺 清 (WATANABE, Kiyoshi)(JP/JP) 〒673 兵庫県明石市松ヶ丘五丁目15041 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈 宗太, 外 (ASAHINA, Sohta et al.) 〒540 大阪府大阪市東区谷町2丁目37番地 NSビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), JP, NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

## (54) Title: HYDROXYSTYRENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ヒドロキシスチレン誘導体

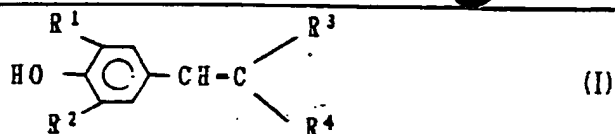



## (57) Abstract

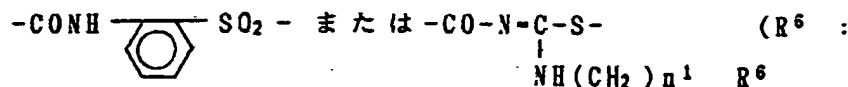
the invention is related to hydroxystyrene derivatives and salts thereof represented by general formula (I) (wherein R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are bound to each other to form -CONH-CS-S-, (II), (III) or (IV) (wherein R<sup>6</sup> is (V) (wherein X<sup>1</sup> is H, halogen, methyl, ethyl, R<sup>7</sup>O- (wherein R<sup>7</sup> is methyl or ethyl), nitro, aminosulfonyl, or amino and m<sup>1</sup> is 1 or 2), pyridyl, furyl or thienyl and n<sup>1</sup> is an integer of 0 to 3) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents phenyl, benzyl or phenethyl or when R<sup>1</sup> represents R<sup>5</sup>O- (wherein R<sup>5</sup> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or benzyl) and R<sup>2</sup> represents benzyl or PhSCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> represents cyano and R<sup>4</sup> represents carbamoyl or they may be bound to each other to form -CO-Y-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (wherein Y is O or -NH) or (VI) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents phenyl, benzyl or phenethyl or R<sup>1</sup> represents R<sup>5</sup>O- (wherein R<sup>5</sup> is as defined above) and R<sup>2</sup> represents benzyl; or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are bound to each other to form (IV) (wherein n<sup>1</sup> and R<sup>6</sup> are as defined above) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl). They are useful as effective ingredients of anti-allergic agents, 5-lipoxygenase inhibitors, antibacterial agents, tyrosine kinase inhibitors, UV absorbers, and reverse transcriptase inhibitors, and are also useful as intermediates for many organic compounds.


## (57) 要約

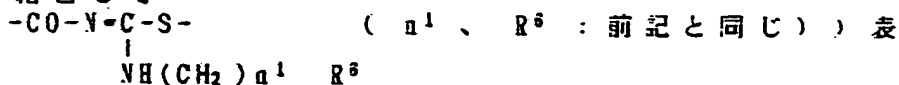
一般式 (I) :



( $R^1$ 、 $R^2$  : フェニル基、ベンジル基もしくはフェネチル基か、または  $R^1$  :  $R^5$  O- ( $R^5$  : H、 $C_1 \sim C_5$  のアルキル基またはベンジル基)、 $R^2$  : ベンジル基または  $PhSCH_2$  基のときは、 $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CONH-CS-S-$ 、 $-CONH$  、



 ( $X^1$ ) $_{n^1}$  ( $X^1$  : H、ハロゲン、メチル基、エチル基、 $R^7$  O- ( $R^7$  : メチル基またはエチル基)、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基、 $n^1$  : 1 または 2)、ピリジル基、フリル基またはチエニル基、 $n^1$  : 0 ~ 3 の整数) ;  $R^1$ 、 $R^2$  : フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基か、または  $R^1$  :  $R^5$  O- ( $R^5$  : 前記と同じ)、 $R^2$  : ベンジル基のときは、 $R^3$  : シアノ基、 $R^4$  : カルバモイル基、または  $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CO-Y-CH_2CH_2-$  ( $Y$  : O または  $-NH-$ ) または  $-CO-N-C-S-$  ( $R^1$ 、 $R^2$  :  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基のときは、 $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して



わされるヒドロキシスチレン誘導体またはその塩であって、抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤および逆転写酵素阻害剤の有効成分として有用であり、また多くの有機化合物の中間体としても有用な化合物である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウエー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LX	スリランカ	TD	チャード
CN	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	NL	マリ		

(1)

## 明 細 書

## ヒドロキシスチレン誘導体

## 技術分野

本発明は、抗アレルギー作用、5-リボキシゲナーゼ阻  
害作用、抗菌作用、チロシンキナーゼ阻害作用、紫外線  
5 吸収作用および逆転写酵素阻害作用を有し、また多くの  
有機化合物の中間体として有用な新規化合物であるヒド  
ロキシスチレン誘導体またはその塩、ならびにこれを有  
効成分とする抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害  
10 剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤お  
よび逆転写酵素阻害剤に関する。

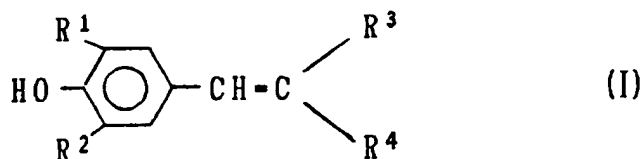
## 背景技術

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり、  
本発明者らにより初めて合成されたものである。

15



## 発明の開示


本発明者らは、本発明の新規ヒドロキシスチレン誘導  
体が多く有機化合物の中間体として有用であり、かつ  
それ自体抗アレルギー作用、5-リボキシゲナーゼ阻害作  
用、抗菌作用、チロシンキナーゼ阻害作用、紫外線吸  
20 収作用および逆転写酵素阻害作用を有することを見出し、  
本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式(I)：



(2)

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または

$R^1$  が  $R^5$  O- (式中、 $R^5$  は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し  $R^2$  がベンジル基または  $PhSCH_2$  基 ( $Ph$  はフェニル基を示す、以下同様) を示すときは、 $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CONH-CS-S-$ 、 $-CONH-$ ,  
 $-CONH-$   $SO_2-$  または  $-CO-N=C-S-$   
 $NH(CH_2)_{n^1} R^6$

(式中、 $R^6$  は、 ( $X^1$ ) $m^1$  (式中、 $X^1$  は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 $R^7$  O- (式中、 $R^7$  はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシル基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 $m^1$  は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、  
 $n^1$  は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる基を示し；

$R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または  $R^1$  が  $R^5$  O- (式中、 $R^5$  は前記と同じ) で表わされる基を示し  $R^2$  がベンジル基を示すときは、 $R^3$  はシアノ基を示し  $R^4$  はカルバモイル基を示すか、または  $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CO-Y-CH_2CH_2-$  (式中、 $Y$  は酸素原子または  $-NH-$  を示す) で表わされる基または  $-CO-N-NH-CO-$   
 $Ph$

を示し；  $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すときは、 $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CO-N=C-S-$   
 $NH(CH_2)_{n^1} R^6$

(3)

(式中、 $n^1$  および  $R^6$  は前記と同じ) で表わされる基を示す) で表わされるヒドロキシスチレン誘導体またはその塩に関する。

本発明の一般式(I)で表わされる化合物は塩基または酸と塩を形成することが可能であり、本発明の化合物の塩としては本発明の化合物と塩基または酸から造塩可能な任意のものが対象となる。具体的には、塩基との塩としてたとえば、(1)金属塩、とくにアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、とくにメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジンなどとの塩があげられ、酸との塩として(1)無機酸、とくに塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸などとの塩、(2)有機酸、とくにギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、乳酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸などのカルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸；グリシン、メチオニン、リジンなどのアミノ酸などとの塩があげられる。

これらの塩を抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤として使用するばあいには薬理学的に許容されるものを選ぶべきである。

本発明の化合物の代表例として化合物(1)～(45)を  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ 、ならびに  $R^3$  と  $R^4$  とがたがい

に結合して  $-CO-N-C-S-$  で表わされる基である  

$$\begin{array}{c} | \\ NH(CH_2)n^1 \end{array} R^6$$

(4)






ときは  $R^6$  および  $n^1$  を用いて第 1 表に示す。また化合物 (1) ~ (45) の分子式、分子量、融点および元素分析値を第 1 表に併せて示す。なお化合物 (1) ~ (45) を  $^1\text{H}$ -NMR および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

5

[ 以下余白 ]

(5)






第 1 表

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	n'	分子式	分子量	融 点 (°C)	元 素 分 析 (%)					
										C		H		N	
										実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値
1	Ph	Ph	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	389.50	220~222	68.13	67.84	3.95	3.88	3.81	3.60
2	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	417.55	223~225	69.37	69.04	4.44	4.59	3.05	3.35
3	Ph	Ph	-CONH- 	-	-	-	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	389.48	223~225	83.49	83.27	5.03	4.92	3.89	3.60
4	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	-	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	417.48	179~181	83.36	83.48	5.80	5.55	3.54	3.36
5	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	-	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	481.57	208~209	72.68	72.33	4.77	4.81	3.18	2.91
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	403.54	190~191	56.37	56.55	4.44	4.25	3.58	3.47
7	HO	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	375.49	189~192	54.62	54.38	3.61	3.49	3.55	3.73
8	PhCH <sub>2</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	465.61	161~163	62.08	61.91	3.99	4.11	2.65	3.01
9	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	431.60	189~190	58.08	58.44	5.02	4.90	3.63	3.25
10	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	-CONH-CS-S-	-	-	-	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	399.53	210~212	63.37	63.18	5.18	5.30	3.75	3.51
11	HO	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	-	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	375.45	190~191	70.63	70.39	4.68	4.57	3.39	3.73
12	PhCH <sub>2</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	-	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	465.57	155~158	74.56	74.82	5.13	4.98	3.37	3.01

(次頁へ続く)

(5)






(前頁より続く)

13	CH <sub>3</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N O <sub>3</sub>	357.39	228~231	77.30	77.30	5.59	5.86	4.05	3.92
14	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	-CONH- 	-	-	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N O <sub>3</sub>	399.49	185~188	76.42	78.17	6.12	6.31	3.82	3.51
15	Ph	Ph	CN, CONH <sub>2</sub>	-	-	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340.36	179~181	77.81	77.63	4.71	4.74	8.51	8.23
16	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	CN, CONH <sub>2</sub>	-	-	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	368.42	150~158	78.01	78.24	5.31	5.47	7.98	7.80
17	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-	-	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	370.45	187~188	80.92	81.05	5.97	5.99	-	-
18	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-	-	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N O <sub>2</sub>	369.46	157~159	81.45	81.26	6.48	6.28	3.50	3.79
19	Ph	Ph	-CON-  -NICO- Ph	-	-	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	432.48	231~232	77.43	77.76	4.49	4.68	6.91	6.48
20	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CON-  -NICO- Ph	-	-	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	460.51	202~203	78.13	78.24	5.18	5.25	6.32	6.08
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	CN, CONH <sub>2</sub>	-	-	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	322.35	173~174	70.56	70.80	5.47	5.83	8.80	8.69
22	CH <sub>3</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	CN, CONH <sub>2</sub>	-	-	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	308.32	208~209	70.02	70.12	5.45	5.23	9.21	9.09
23	HO	PhCH <sub>2</sub>	CN, CONH <sub>2</sub>	-	-	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	294.30	268~268	69.62	69.38	4.98	4.80	9.31	9.52
24	HO	PhCH <sub>2</sub>	-CON-  -NHCO- Ph	-	-	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	388.41	252~255	71.25	71.49	4.57	4.70	7.59	7.25
25	Ph	Ph	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>e</sup>	Ph	1	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	462.57	257~259	75.18	75.31	4.63	4.80	5.78	6.06
26	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>e</sup>	Ph	1	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	490.63	245~246	75.67	75.90	5.21	5.34	5.99	5.71

(次頁へ続く)



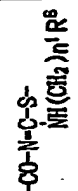







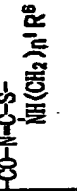





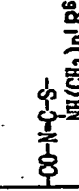

(前頁より続く)

27	HO	PhSCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>		1	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	244 ~ 246	60.54	60.27	4.27	4.14	6.02	6.39
28	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	1	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	194 ~ 198	65.18	65.52	5.01	5.08	5.53	5.88
29	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	1	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	175 ~ 178	66.87	66.65	5.63	5.59	5.84	6.55
30	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	1	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	144 ~ 145	71.41	71.17	6.08	5.97	5.65	5.93
31	PhCH <sub>2</sub> O	PhSCH <sub>2</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>		1	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	152 ~ 153	84.23	83.95	4.57	4.44	4.85	5.14
32	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	0	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	219 ~ 218	69.91	69.45	6.30	6.36	7.63	7.36
33	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	1	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	180 ~ 183	70.18	70.08	6.58	6.64	7.27	7.10
34	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>	Ph	2	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	144 ~ 146	70.43	70.56	7.02	6.91	7.08	6.86
35	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>		1	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SF	172 ~ 175	66.76	66.98	6.24	6.11	6.99	6.79
36	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>		1	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SCl	184 ~ 186	64.56	64.40	5.98	5.87	6.77	6.53
37	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-N-C-S- NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>6</sup>		1	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SCl <sub>2</sub>	140 (分解)	59.37	59.61	5.43	5.22	5.68	6.05

(次頁へ続く)

(8)

(前頁より続く)

38	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	424.55	189~174	67.52	67.90	6.88	6.65	7.08	6.05
39	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	408.55	155~157	70.80	70.56	6.99	6.91	6.47	6.86
40	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	489.53	128~181	62.62	62.86	5.61	5.73	9.31	9.56
41	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	476.60	165~169	58.72	58.84	5.98	5.75	8.88	8.88
42	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	409.55	160 (分解)	67.68	67.46	6.53	6.65	10.57	10.26
43	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	384.48	179~180	65.38	65.61	6.37	6.29	7.41	7.29
44	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	400.55	180~188	63.31	62.99	6.18	6.04	6.71	7.00
45	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			1	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	395.52	110~118	66.53	66.82	6.49	6.37	10.98	10.63

(9)  
第 2 表

化合物 番 号	$^1\text{H-NMR}$ スペクトル $\delta$ (ppm)	I R スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 7.3~7.7(13H.m)、 9.01(1H.br) 、 13.4(1H.br)	KBr; 3540、 3150、 3050、 1700、 1590
2	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.03(4H.s) 、 7.0 ~7.4 (13H.m) 、 9.27(1H.br) 、 13.55(1H.br)	KBr; 3330、 3300、 1680、 1570
3	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 6.7~7.8(16H.m)、 8.33(1H.s)、 8.6(1H.br)、 10.4(1H.br)	KBr; 3550、 3180、 3050、 1695、 1620、 1590
4	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.05(4H.s) 、 6.5 ~7.3 (16H.m) 7.45(1H.s)、 9.0(1H.br)、 10.2(1H.br)	KBr; 3380、 3200、 1685、 1585
5	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 3.97(4H.s) 、 7.1 ~7.8 (16H.m) 、 7.75(1H.s)、 9.5(1H.br)	KBr; 3450、 3200、 3060、 1680、 1600
6	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =2/1; 1.40(3H.t) 、 4.10(2H. q)、 4.16(2H.s)、 4.70(2H.d)、 7.0 ~7.7(15H. m)、 9.1 ~9.6(1H.br)、 9.7 ~10.0(1H.br)	
7	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.15(2H.s) 、 6.9(2H. s)、 7.0 ~8.6(8H.m) 、 10.0(2H.br)	KBr; 3440、 3260、 1670、 1575
8	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.18(2H.s) 、 5.18(2H. s)、 6.8 ~7.6(13H.m)、 9.7(1H.br)	KBr; 3520、 3120、 3050、 2850、 1675、 1570
9	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 0.98(3H.t) 、 1.2 ~1.9 (4H.m)、 4.05(2H.t)、 4.17(2H.s)、 6.97(2H.s)、 7.0 ~7.3(5H.m) 、 7.42(1H.s)、 9.45(1H.br) 、 13.4(1H.br)	KBr; 3480、 3130、 3050、 2850、 1675、 1570
10	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 0.95(3H.t) 、 1.3 ~2.0 (4H.m)、 3.93(2H.s)、 4.02(2H.t)、 6.8 ~7.4 (7H.m)、 7.45(1H.s)、 9.28(1H.br)	KBr; 3480、 3130、 3020、 2950、 2850、 1685、 1570
11	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.19(2H.s) 、 6.7 ~7.8 (12H.m) 、 9.3(2H.br)、 10.3(1H.br)	KBr; 3420、 3180、 1705、 1590
12	$\text{CDCl}_3$ / $\text{DMSO-d}_6$ =1/1; 4.22(2H.s) 、 5.25(2H. s)、 6.7 ~7.7(16H.m)、 8.87(1H.d)、 9.3(1H. br) 、 10.3(1H.br)	KBr; 3505、 3150、 3080、 3050、 3020、 1670、 1615、 1580

(次頁へ続く)

(10)

(前頁より続く)

13	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 3.97(3H.s)、4.00(2H.s)、6.7 ~ 7.6(1H.m)、8.77(1H.d)、9.2(1H.br)、10.4(1H.dr)	KBr; 3400、3170、3060、1690、1620、1610、1580
14	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 0.94(3H.t)、1.3 ~ 1.9(4H.m)、3.94(2H.s)、4.00(2H.t)、6.5 ~ 7.5(12H.m)、8.9(1H.br)、10.4(1H.br)	KBr; 3160、3130、3060、3020、2950、1685、1610
15	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 7.3 ~ 7.8(12H.m)、7.85(2H.s)、8.15(1H.s)、9.25(1H.s)	KBr; 3500、3475、3300、3200、2205、1710、1580
16	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.00(4H.s)、7.1 ~ 7.3(10H.m)、7.4(2H.br)、7.57(2H.s)、7.90(1H.s)、9.5(1H.br)	KBr; 3400、3320、2205、1660、1565
17	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 2.93(2H.t-d)、4.00(4H.s)、4.30(2H.t)、7.0 ~ 7.3(13H.m)、9.0(1H.br)	KBr; 3360、1720、1645、1590
18	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 2.77(2H.m)、3.30(2H.m)、3.97(4H.s)、6.8 ~ 7.5(13H.m)、7.8(1H.br)、8.8(1H.br)	KBr; 3400、3200、2900、1685、1640、1600、1580
19	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 7.0 ~ 8.0(16H.m)、8.48(1H.s)、8.53(1H.s)、9.3(1H.br)	KBr; 3530、3220、3080、1720、1660、1620、1570
20	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.00(4H.s)、7.0 ~ 7.9(16H.m)、8.3(1H.s)、8.35(1H.s)、9.8(1H.br)	KBr; 3150、3060、3020、1700、1655、1620、1570
21	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 1.43(3H.t)、3.97(2H.s)、4.12(2H.q)、7.1 ~ 7.3(6H.m)、7.43(2H.br)、7.60(1H.d)、8.00(1H.s)、9.30(1H.br)	KBr; 3520、3380、3170、2205、1685、1575
22	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 3.87(3H.s)、3.93(2H.s)、7.1 ~ 7.3(6H.m)、7.40(2H.br)、7.60(1H.d)、7.98(1H.s)、9.5(1H.br)	KBr; 3500、3370、3170、2200、1665、1570
23	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 3.92(2H.s)、7.06(1H.d)、7.1 ~ 7.3(5H.m)、7.4(2H.br)、7.53(1H.d)、7.87(1H.s)、9.4(2H.br)	KBr; 3440、3310、3250、2210、1660、1590、1570
24	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 3.90(2H.s)、7.1 ~ 7.8(12H.m)、8.38(1H.dd)、9.9(2H.br)	KBr; 3480、3170、1710、1650、1600、1570
25	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.75(2H.d)、7.3 ~ 7.7(18H.m)、8.8(1H.br)、9.84(1H.t)	KBr; 3570、3200、2850、1690、1635、1610、1570

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

(11)

26	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.00(4H,s)、4.82(2H,d) 7.1~7.3(18H,m) 9.0(1H.br)、9.78(1H,t)	KBr; 3300、3200、3010、2880、1660、1610、1590 1570
27	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.13(2H,s)、4.72(2H,s)、6.37(2H,d)、6.90(2H,s)、7.2~7.5(6H,m)、7.57(1H,d)、9.8(3H.br)	KBr; 3550、3180、2800、1660、1620、1580
28	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =2/1; 1.40(3H,t)、4.10(2H,q)、4.16(2H,s)、4.70(2H,d)、7.03~7.73(15H,m)、9.10~9.60(1H.br)、9.7~10.0(1H.br)	
29	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 0.97(3H,t)、1.3~2.0(4H,m)、4.03(2H,t)、4.13(2H,s)、4.72(2H,s)、6.9~7.5(13H,m)	KBr; 3520、3200、3050、2950、2880、1680、1615、1595
30	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 1.02(3H,t)、1.3~1.9(4H,m)、4.03(2H,s)、4.08(2H,t)、4.59(2H,s)、6.88(2H,s)、7.1~7.7(11H,m)、8.0(1H.br)	KBr; 3520、3200、3020、2900、2870、1670、1590
31	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =1/1; 4.17(2H,s)、4.87(2H,s) 5.17(2H,s)、6.9~7.6(16H,m)、9.8(2H.br)	KBr; 3500、3200、3060、2770、1680、1630、1610、1590
32	CDCI <sub>3</sub> ; 1.30(12H,d)、3.12(2H,m)、7.10(2H,d)、7.41(2H,s)、7.52(1H.br)、7.90(1H,s)、10.21(1H.br)	
33	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =10/1; 1.20(12H,d)、3.30(2H,m)、4.70(2H,s)、7.13(2H,s)、7.30(5H,m)、7.56(1H,s)、9.30~9.80(1H.br)	
34	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =10/1; 1.23(12H,d)、2.96(2H,t)、3.40(2H,m)、3.80(2H,q)、7.20~7.40(7H,m)、7.53(1H,s)、8.40~8.70(1H.br)、9.46(1H,t)	
35	CDCI <sub>3</sub> ; 1.23(12H,d)、3.36(2H,m)、4.76(2H,d)、6.86~7.50(6H,m)、7.67(1H,s)、7.90~8.40(1H.br)、9.23~9.66(1H.br)	
36	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> =10/1; 1.26(12H,d)、3.36(2H,m)、4.70(2H,s)、7.20(2H,s)、7.33(4H,s)、7.07(1H,s)、8.00~8.40(1H.br)、9.10~9.70(1H.br)	

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

(12)

37	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.23(12H,d) 、 3.33(2H,m)、 4.70(2H,d) 、 7.20~7.47(5H,m)、 7.67(1H,s)、 7.80~8.20(1H,br) 、 9.20~9.60(1H,br)
38	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.16(12H,d) 、 3.33(2H,m)、 3.73(3H,s)、 4.70(1H,s)、 6.80(2H,d)、 7.16(2H,s)、 7.30(2H,d)、 7.60(1H,s)、 7.85~8.20(1H,br) 、 9.00~9.60(1H,br)
39	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.23(12H,d) 、 2.33(3H,s)、 3.36(2H,m)、 4.70(2H,d)、 7.06~7.26(6H,m)、 7.66(1H,s)、 8.0 ~8.3(1H,br)、 9.30(1H,t)
40	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.23(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.87(2H,d)、 7.16(2H,s)、 7.50(1H,s)、 7.60(2H,d)、 8.20(2H,d)、 8.2 ~8.6(1H,br)、 9.67(1H,br)
41	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.23(12H,d)、 3.16(2H,s)、 3.33(2H,m)、 4.80(2H,s) 、 6.96 ~ 7.90(7H,m) 、 8.0~ 8.4(1H,br) 9.63 ~ 9.76(1H,m)
42	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.26(12H,d) 、 3.30(2H,s)、 3.36(2H,m) 、 4.66(2H,d) 、 6.63(2H,d)、 7.06(2H,d) 、 7.20(2H,s) 、 7.56(1H,s)、 8.4~ 8.8(1H,br) 、 9.5~ 9.7(1H,br)
43	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.27(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.80(2H,d) 、 6.36(2H,s) 、 7.26(2H,s)、 7.43(1H,s) 、 7.73(1H,s) 、 7.8~ 8.3(1H,br) 、 9.1~ 9.5(1H,br)
44	CDCI <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> -10/1; 1.26(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.96(2H,d) 、 6.9~ 7.3(5H,m)、 7.73(1H,s) 、 7.8~ 8.4(1H,br) 、 9.40(1H,t)、
45	CDCI <sub>3</sub> ; 1.23(12H,d)、 3.23(2H,m) 、 4.86(2H,d) 7.06 ~ 7.46(5H,m) 、 7.66(1H,d) 、 7.76(1H,s)、 8.50(1H,d) 、 8.7~ 9.1(1H,br)

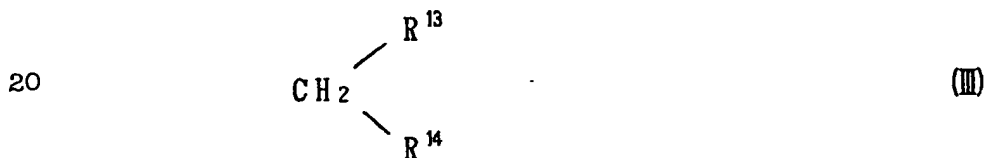
(13)

本発明の一般式(I)で表わされる化合物を合成する方法は、該化合物をうることができる方法であればとくに限定されるものではなく、かかる合成法の具体例としては、たとえばつぎの(a)、(b)および(c)に示す方法があげられる。

5 (a) 本発明の一般式(I)で表わされる化合物は一般式(II)：





(式中、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または  $\text{R}^8$  は  $\text{R}^{11} \text{ O}-$  (式中、 $\text{R}^{11}$  は  
10 水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 $\text{R}^9$  はベンジル基または  $\text{PhSCH}_2$  基を示し、および  $\text{R}^{10}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基などのエーテル基を含むアルキル基、ベンジル  
15 基、 $\text{COR}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{12}$  は水素原子、または炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示す) で表わされるアシル基またはトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などのトリアルキルシリル基を示す) で表わされるベンズアルデヒド類と、一般式(III)：



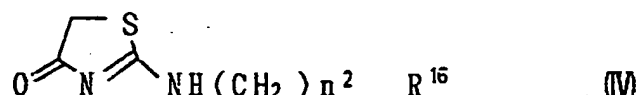
(式中、 $\text{R}^{13}$  はシアノ基、 $\text{R}^{14}$  はカルバモイル基を示すか、または  $\text{R}^{13}$  と  $\text{R}^{14}$  とはたがいに結合して  
-CO-Y-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (式中、Y は酸素原子または -N(COR<sup>15</sup>)-  
(式中、 $\text{R}^{15}$  は水素原子または炭素数 1 ~ 3 のアルキル


(14)

基を示す)、 $-\text{CO}-\underset{\text{Ph}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}$  

または  $-\text{CONH}$    $\text{SO}_2-$  を示す) で表わされる化合物、

または一般式 (IV) :



- 5 (式中、 $\text{R}^{16}$  は   $(\text{X}^2)_{m^2}$  (式中、 $\text{X}^2$  は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 $\text{R}^{17}\text{O}-$  (式中、 $\text{R}^{17}$  はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 $m^2$  は 1 または 2 を示す) で表わされる基、
- 10 ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 $n^2$  は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる化合物とを無触媒下で、あるいは酸または塩基を触媒として縮合することにより合成することができる。

- 前記触媒として用いる酸としては、硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのプロトン酸類、
- 15 三フッ化ホウ素などのルイス酸類をあげることができる。
- 触媒として用いることができる塩基としては、アンモニアまたはその塩；ピペリジン、ピロリジン、モノエタノールアミン、ピリジン、モルホリン、1,8-アザビシク
- 20 ロ [5.4.0]ウンデカ -7-エンなどの有機塩基またはその塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの有機酸アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；リチウムジイソプロピルアミドなどのアルカリ金属アミド；ナトリウムメチラート、カリ



(15)

ウムブチラートなどのアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物などがあげられる。

5      なお、無触媒下、または使用した触媒により  $R^{10}$  のアルキル基、エーテル基を含むアルキル基、ベンジル基、アシル基またはトリアルキルシリル基が反応生成物内に残っているばあいには、これらを脱離することにより目的物をうることができる。これらの脱離法としては、

10       $R^{10}$  がアルキル基、エーテル基を含むアルキル基であるばあいには、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素などのルイス酸類、臭化水素、トリクロロ酢酸などのプロトン酸類を用いる開裂法、あるいはその他のエーテル開裂法などがあげられる。また  $R^{10}$  がベンジル基であるばあいには、前述のエーテル開裂法に加えてパラジウム炭素などの貴金属触媒を用いる接触還元法などにより脱離すること  
15      ができる。  $R^{10}$  がアシル基であるばあいには、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、あるいは水酸化バリウムなどのアルカリ土類金属水酸化物などの塩基を用いて加水分解することにより脱離することができる。

20       $R^{10}$  がトリアルキルシリル基であるばあいには、水、メタノール、酸またはフッ素イオンなどにより脱離することができる。また N-アシルラクタムを使用して反応させたばあい、そのアシル基が生成物内に残っているときには水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物などの塩基を用いて加水分解することにより脱離させ、目的物  
25      をうることができる。

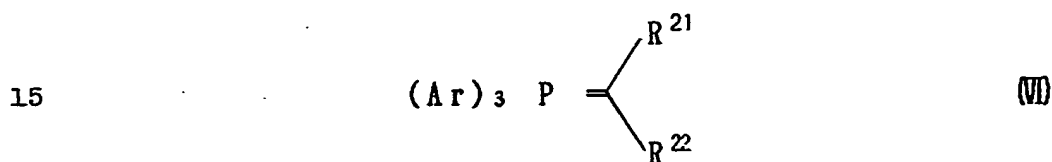
(b)      また、本発明の一般式(I)で表わされる化合物は、イスター (O.Ister)らの方法 (ヘルベティカ・キミカ・


(16)


アクタ (Helv. Chim. Acta)、40、1242(1957))、ホーウィー (G.A. Howie) らの方法 (ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.)、17、840(1974))、ワムホッフ (H. Wamhoff) らの方法 (シンセシス (Synthesis)、331 (1976)) などにしたがって、一般式 (V) :



(式中、 $\text{R}^{18}$  および  $\text{R}^{19}$  は同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または  $\text{R}^{18}$  は  $\text{R}^{20}$  O- (式中、 $\text{R}^{20}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 $\text{R}^{19}$  はベンジル基または  $\text{PhSCH}_2$  基を示す) で表わされるベンズアルデヒドと、一般式 (V) :



(式中、Ar はアリール基、 $\text{R}^{21}$  はシアノ基、 $\text{R}^{22}$  はカルバモイル基を示すか、または  $\text{R}^{21}$  と  $\text{R}^{22}$  はたがいに結合して  $-\text{CO}-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (式中、Z は酸素原子または  $-\text{NH}-$  を示す)、 $-\text{CON}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$    $-\text{SO}_2-$  を示す) で表わされるイリド

または  $-\text{CONH}-$    $-\text{SO}_2-$  を示す) で表わされるイリド

または一般式 (VI) :

(17)

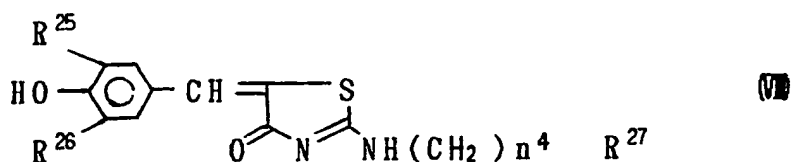


(式中、 $\text{R}^{23}$  は  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{X}^3)_m$  (式中、 $\text{X}^3$  は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 $\text{R}^{24}\text{O}-$  (式中、

$\text{R}^{24}$  はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシル基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 $m^3$  は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 $n^3$  は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされるイリドとを反応させることにより合成することができる。

10    なお、本合成法は、いわゆるウィッティヒ反応を用いるものであるが、上記一般式(V)と反応させるイリドとしては上記の一般式(VI)や(VII)で表わされる化合物以外にトリブチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィン、トリフェニルアルシンなどのトリアリールアルシンから誘導  
15    されるイリドも同様に用いることができる。

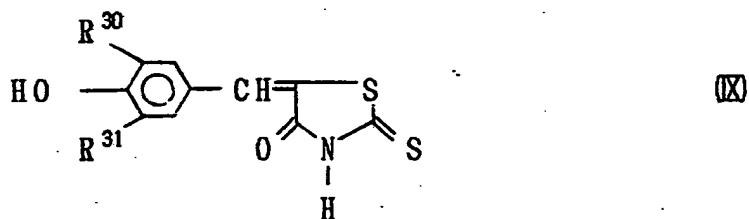
(c) 本発明の化合物の一実施態様である一般式(VIII) :



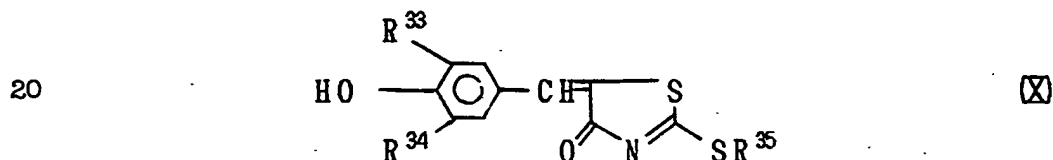
(式中、 $\text{R}^{25}$  および  $\text{R}^{26}$  は同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、またはフェネチル基を示すか、または  $\text{R}^{25}$  は  $\text{R}^{28}\text{O}-$  (式中、 $\text{R}^{28}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 $\text{R}^{26}$  はベンジル基または  $\text{PhSCH}_2$  基を示し、 $\text{R}^{27}$  は  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{X}^4)_m$  (式中、

(18)

$X^4$  は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、  
 $R^{29}O-$  (式中、 $R^{29}$  はメチル基またはエチル基を示す)  
 で表わされるアルコキシル基、ニトロ基、アミノスルホ  
 ニル基またはアミノ基を示し、 $m^4$  は 1 または 2 を示す)  
 5 で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル  
 基を示し、 $n^4$  は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる化  
 合物はオーマー (M.T.OMAR) らの方法 (アクタ・キミカ  
 ・アカデミカ・サイエンティアラム・ハンガリカ (Acta.  
 Chim.(Budapest))、83、359(1974) ; インディアン・  
 10 ジャーナル・オブ・ケミストリー (Ind.J. Chem.)、  
20B、849(1981) ) にしたがって、一般式 (X) :



(式中、 $R^{30}$  および  $R^{31}$  は同一または相異なる炭素数 1  
 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェ  
 15 ネチル基を示すか、または  $R^{30}$  は  $R^{32}O-$  (式中、 $R^{32}$  は  
 水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基  
 を示す) で表わされる基を示し、 $R^{31}$  はベンジル基また  
 は  $PhSCH_2$  基を示す) で表わされる化合物か、または一般  
 式 (X) :




(式中、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  は同一または相異なる炭素数 1  
 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェ  
 20 ネチル基を示すか、または  $R^{33}$  は  $R^{36}O-$  (式中、 $R^{36}$  は

(19)

水素原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 $R^{34}$  はベンジル基または  $\text{PhSCH}_2$  基を示し、 $R^{35}$  は炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を示す) で表わされる化合物と、一般式 (XI) :



(式中、 $R^{37}$  は   $(X^5)_m$  (式中、 $X^5$  は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 $R^{38}$  O- (式中、 $R^{38}$  はメチル基、エチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 $m$  は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 $n$  は 0 ～ 3 の整数を示す) で表わされるアミンとを反応させることにより合成することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表わされる新規ヒドロキシスチレン誘導体またはその塩は、多くの有機化合物の中間体として有用であり、また抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤および逆転写酵素阻害剤として有用である。

したがって前記ヒドロキシスチレン誘導体はその抗アレルギー作用より、抗アレルギー剤などとしての用途が期待できる。5-リボキシゲナーゼ阻害作用より、抗喘息剤、抗炎症剤、乾癬治療剤、腎炎治療剤、心筋梗塞治療剤、心筋梗塞予防剤などとしての用途が期待できる。抗菌作用より、抗菌剤としての用途が期待できる。チロシンキナーゼ阻害作用より、抗喘息剤、抗炎症剤、制癌剤、発癌防止剤、癌転移防止剤、神経用剤などとしての用途

(20)

が期待できる。紫外線吸収作用より、日光紅斑点の防止、有機高分子材料の紫外線による劣化防止などとしての用途が期待できる。また逆転写酵素阻害作用より、ウィルス感染症治療剤としての用途が期待できる。

- 5      以下、動物実験により前記作用について詳しく述べる。  
なお、化合物番号は第1表および第2表の化合物番号に対応するものである。

抗アレルギー作用は、受動皮膚アナフィラキシー  
(passive cutaneous anaphylaxis、以下PCA という) 反  
10 応に対する抑制試験、アナフィラキシー性気道反応に対  
する抑制試験および気道収縮反応に対する抑制試験によ  
り明らかにした。

(1) ラット同種PCA 反応に対する抑制作用

抗血清の作製はモタ (I. Mota) の方法 (イムノロジー  
15 (Immunology)、7、681(1964))、PCA 反応は丸山らの  
方法 (日本薬理学会誌、74、179(1978)) に準拠して行  
なった。

抗血清の作製

生理食塩水に溶解した卵白アルブミン溶液 (2 mg / ml)  
20 をウイスター系雄性ラット (体重 200 ~ 260 g) の両大  
腿部に 0.5 ml / 100 g 体重の割合で筋肉内注射し、同時  
に百日ぜき死菌 (Bordetella pertussis、 $2 \times 10^{10}$  個 /  
ml、千葉県血清研究所) を 1 ml / ラット腹腔内投与した。  
感作12日後、エーテル麻酔下で腹部後大動脈より採血し、  
25 血清を分離して -80℃で保存した。

PCA 反応

ウイスター系雄性ラット (体重 180 ~ 210 g) を1群  
4匹として用いた。背部を除毛し、生理食塩水で32倍に

(2)

希釈した抗血清を背部皮内の4ヶ所に0.05 mlずつ注射した。48時間後、生理食塩水に溶解した抗原卵白アルブミン(2 mg/ml)とエバンスブルー(10 mg/ml)との等容量混液を1 mlラット尾静脈内注射し、30分後エーテル  
5 麻酔下で放血致死させ、背部をはく離した。色素漏出した青染円の面積を測定し、対照群と比較して抑制率(%)を下記の式にしたがって求めた。その結果を第3表に示す。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

10 A : 対照群の青染円の面積

B : 被検化合物群の青染円の面積

被検化合物は0.2%ツイーン80を含む2.5%アラビア  
ゴム水溶液に懸濁したものを0.5 ml / 100 g体重の割合  
で抗原注射1時間前に経口投与した。対照群には溶媒の  
15 みを投与した。なお、陽性対照薬のトラニラストは抗原  
注射30分前に経口投与した。第3表により本発明の化合物  
物がすぐれたPCA反応抑制作用を示すことがわかる。

[以下余白]

(22)

第 3 表

化 合 物 番 号	投 与 量 ( mg / kg )	抑 制 率 ( % )
2 3	1 0 0	2 9
3 2	1 0 0	2 1
3 3	1 0 0	5 0
3 4	1 0 0	4 8
3 5	1 0 0	4 3
3 7	1 0 0	2 1
3 9	1 0 0	6 5
4 1	1 0 0	2 5
トラニラスト	3 0 0	4 0

(2) 能動感作モルモットのアナフィラキシー性気道反応に対する抑制作用

デブリン (John P. Devlin) の方法 (パルモナリー・アンド・アンティアレルジック・ドラッグス

- 5 (Pulmonary and Antiallergic Drugs) (ジョン・ウィリー・アンド・サンズ John Wiley and Sons) 社 155 (1985)) にしたがって能動感作モルモットを用い、抗原吸入によるアナフィラキシー性ショック死を観察した。体重 250～350g の雄性モルモットの腎筋内および腹腔
- 10 内に生理食塩水に溶解した卵白アルブミン各 100mg/kg を注射し、3 日後さらに 100mg/kg を腹腔内投与して追加免疫を行なった。感作動物は 3～4 週間後に実験に供した。

- 1 群 4 匹以上の感作モルモットを用い、前処置として
- 15 ヒスタミン依存性反応を抑えるためにピリラミン 1 mg/kg を抗原吸入の 30 分前に皮下注射し、さらに 10 分前にヒ



(23)

スタミン以外による反応を増強するためプロプラノロール 1 mg / kg を皮下注射した。モルモットを容量約 5 l のデシケーターに入れ、0.5% 卵白アルブミン水溶液を超音波式噴霧吸入器（ネブライザー）によってエアロゾル化し、5 分間吸入させた。その後アナフィラキシー性ショック死の有無を観察し、90 分以上生存した動物は防護されたことと判定した。この反応で対照はすべて死亡した。その結果を第 4 表に示す。なお、本発明の化合物、治療用抗喘息薬（トラニラスト、テオフィリン）は、抗原吸入の 30 分前に経口投与した。第 4 表により本発明の化合物がすぐれたアナフィラキシー性気道反応抑制作用を示すことがわかる。

第 4 表

化 合 物 番 号	投 与 量 ( mg / kg )	防 護 効 果 *
3 5	1 0	2 / 4
3 6	1 0 0	1 / 4
3 7	1 0 0	1 / 4
3 8	1 0 0	1 / 4
3 9	1 0 0	1 / 4
4 1	1 0	1 / 4
トラニラスト	1 0 0	0 / 4
テオフィリン	3 0	2 / 4
コントロール	—	0 / 20

\*: 生存匹数 / 供試匹数

(3) 能動感作モルモットの気道収縮反応に対する抑制作用

15 オレンジ (Orange) とムーア (Moore) の方法 (ジャーナル・オブ・イムノロジー (J. Immunology)、116、...

392(1976) ) にしたがひ、モルモットに生理食塩水に溶解した卵白アルブミン溶液 (2 mg / ml) とフロイント完全アジュバント (ディフコ社製) との等容量混合エマルジョンを 1 ml / 匹 腹腔内に注射し感作した。感作 3 ~  
5 4 週後に抗原抗体反応に基づく気道収縮反応をコンツェット・レスラー (Konzett Rössler) 法 (アーキブ・フィア・エクスペリメンテレ・パソロジー・ウント・ファルマコロジー (Arch. Exp. Path. Pharmacol.)、195、71 (1940)) に準拠して測定した。すなわち、感作モルモット (1 群 5 匹) をウレタン (1.5 g / kg、腹腔内投与) 10 麻酔下で気管カニューを挿入し人工呼吸をほどこした。さらにガラミン (1 mg / kg、静脈内投与) で自発呼吸を停止させた。0.5%卵白アルブミン水溶液の 1 分間噴霧吸入 (ネブライザー) により気道収縮反応を惹起させ、この  
15 ときの気道圧をトランスジューサーを介して記録した。被検化合物は抗原噴霧の 3 分前に頸静脈内投与 (i.v.) した。または 2 時間前に経口投与 (p.o.) した。陽性対照薬として喘息治療薬のテオフィリンを用いた。

薬効評価は、最大気道収縮反応 (%) を算出し、対照  
20 群と比較して抑制率 (%) を以下の式にしたがって求めて行なった。その結果を第 5 表に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 対照群の最大気道収縮反応

B : 被検化合物投与群の最大気道収縮反応

25 第 5 表により本発明の化合物がすぐれた気道収縮反応抑制作用を示すことがわかる。

(25)

第 5 表

化 合 物 番 号	投 与 経 路	投 与 量 (mg/kg)	抑 制 率 (%)
7	i.v.	1	2 5
8	i.v.	1	4 3
9	i.v.	1	2 0
1 1	i.v.	1	5 2
1 1	p.o.	3 0	2 6
1 2	i.v.	1	3 2
2 6	i.v.	1	6 8
3 2	i.v.	2	2 3
3 3	i.v.	2	2 6
3 7	i.v.	1	2 1
3 9	i.v.	1	5 9
4 2	i.v.	5	3 3
4 3	i.v.	5	2 1
4 5	i.v.	1	4 2
テ オ フ ィ リ ン	i.v.	1	3 1

本発明の化合物による5-リボキシゲナーゼ阻害作用は  
 オチ (K.Ochi) らの5-リボキシゲナーゼ活性測定法 (ジ  
 ャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J.  
 Biol.Chem.)、258、5754 (1983)) を参考として測定  
 5 した。

滅菌した2%カゼイン溶液 (pH7) を5 ml / 100 g 体重  
 の割合でハートレー系モルモットの腹腔内に注射し、そ  
 の15時間後に屠殺し、腹腔浸出細胞を採取した。浸出細  
 胞液中に混在した赤血球を0.74%アンモニウムを含む  
 10 17mMトリス-塩酸塩 (pH7.4) 液で洗浄除去後、細胞を緩

(26)

衝液 A (130mM NaCl、1 mM EDTA、25mMリン酸ナトリウム、pH7.4)で洗浄した。洗浄細胞を緩衝液 B (50mM リン酸ナトリウム、1 mM EDTA、0.1%ゼラチン、pH 7.4)に懸濁 ( $10^8$  個/ml) し、超音波破壊したのち、10,000  
5  $\times g$  で20分間冷却遠心分離した。さらにその上清を  
105,000  $\times g$  で60分間冷却遠心分離し、細胞質上澄液を酵素源とした。

反応液を 0.2ml とし、1 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM還元型グルタチオン (GSH)、2 mM ATP 存在下で酵素液と被検化合物  
10 物とを30℃ 5分間ブレインキューベートしたのち、20  $\mu\text{M}$   
[1- $^{14}\text{C}$ ] アラキドン酸 (0.1  $\mu\text{Ci}$ ) を加えて30℃ 5分  
間反応させた。なお被検化合物はあらかじめエタノール  
に溶解し、反応液中のエタノール終濃度が2%となるよ  
うにした。対照群として、エタノールのみを反応液中に  
15 加えた。

クロロホルム/メタノール (2/1 : 容量比) 混液  
2.5ml と40mMクエン酸 0.3mlを加え反応を止め、この混  
液を振盪抽出し、有機溶媒層を  $\text{N}_2$  ガス気流下で蒸発乾  
固させた。一定量のクロロホルム/メタノール (2/1 :  
20 容量比) に溶解後、シリカゲルプレート (商品名 :  
Kiesel gel 60F254、メルク社製) にスポットし、展開  
液 (酢酸エチル/水/2,2,4-トリメチルペンタン/酢酸  
= 11/10/5/2 (容量比) の有機溶媒層) で生成物を  
分離した。生成物の放射活性の位置はラジオオートグラ  
25 フィにより行ない、5-ヒドロキシ酸  
(5-hydroxyeicosatetraenoic acid) (以下、5-HETEとい  
う) 相当部分をかき取り、その放射能を液体シンチレー  
ションカウンターで測定した。

(27)

5-HETEの生成量を5-リボキシゲナーゼ阻害活性とし、対照群と比較して阻害率(%)を下記の式にしたがって求めた。

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

5            A : 対照群の放射能値

            B : 被検化合物群の放射能値

第6表に本発明の化合物の5-リボキシゲナーゼ阻害作用を示す。この結果から本発明による化合物は5-リボキシゲナーゼを強く阻害することがわかる。

10

[以下余白]

(28)

第 6 表

化 合 物 番 号	* 濃 度 ( $\mu$ M)	阻 害 率 (%)	化 合 物 番 号	* 濃 度 ( $\mu$ M)	阻 害 率 (%)
2	10	78	26	1	84
4	10	85	29	1	86
7	1	88	30	1	87
8	1	61	31	1	49
9	1	91	33	10	82
10	1	23	35	10	89
11	1	87	36	10	84
12	1	84	37	10	89
13	1	86	38	10	88
14	1	27	39	10	87
16	10	28	40	10	87
20	10	83	41	10	89
22	10	63	42	10	88
23	10	85	43	1	53
24	1	48	45	1	36
25	1	23			

\* : 反応液中の被検化合物の濃度

(29)

本発明の化合物のグラム陽性菌に対する抗菌力は日本化学療法学会標準法（日本化学療法学会誌；第29巻，76頁（1981））に準じた方法により測定した。すなわち、グラム陽性菌については、ミューラーヒントン・ブロス（Mueller Hinton broth）（ディフコ（Difco）社製）培地で培養後、同培地にて菌数を約 $10^6$  / ml に調製したものを接種用菌液とした。別にミューラーヒントン・アガー（Mueller Hinton Agar）、ディフコ（Difco）社製）培地に、被検化合物を2倍希釈で各濃度になるように加え、寒天平板培地を作製し、これに前記接種用菌液をニクローム線ループ（内径1 mm 前後）で2 cm 程度画線塗抹した。以上のように各被検菌を塗抹した寒天平板培地を37℃で18～20時間培養し、被検菌の発育を判定した。最小発育阻止濃度（minimal inhibitory concentration、以下MIC という）値は完全に被検菌の発育が阻止された最低濃度をもって決定した。

また、抗酸性菌についてはグリセリン・ブイヨン培地で培養後、同培地にて菌数約 $10^6$  / ml の接種用菌液を調製し、別に被検化合物を添加したグリセリン・ツアペック寒天平板培地を作製し、これに接種用菌液を画線塗抹した。この抗酸性菌を塗抹した寒天平板培地を37℃で40～42時間培養し、前記と同様にMIC 値を決定した。

その結果、ミクロコツカス・ルテア（*Micrococcus luteus*）IFO 13867、に対し化合物(1)、(2)、(4)、(11)、(15)、(16)、(19)、(20)のMIC 値はそれぞれ $6 \mu\text{g}$  / ml 以下、 $6 \mu\text{g}$  / ml 以下、 $6 \mu\text{g}$  / ml 以下、 $12 \mu\text{g}$  / ml、 $60 \mu\text{g}$  / ml、 $15 \mu\text{g}$  / ml 以下、 $50 \mu\text{g}$  / ml、 $50 \mu\text{g}$  / ml 以下を示し、バチラス・サブチリス（*Bacillus subtilis*）IFO 3134に

- 対し化合物(1)、(2)、(11)、(15)、(16)、(19)、(20)、(41)のMIC値はそれぞれ $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、スタフィロコッカス・
- 5 アウレウス (*Staphylococcus aureus*) IFO 12732 に対し化合物(1)、(2)、(11)、(15)、(16)、(19)、(20)、(41)のMIC値はそれぞれ $12\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $12\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、ミコバクテリウム・スメグマテス
- 10 (*Mycobacterium smegmatis*) ATCC 607 に対し化合物(1)、(15)、(16)、(19)、(20)、(30)、(31)、(32)、(33)、(34)、(35)、(41)、(42)、(43)、(44)、(45)のMIC値はそれぞれ $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、
- 15  $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示し、本発明の化合物はグラム陽性菌および抗酸性菌に対して有用であることがわかった。
- 20 本発明の化合物によるチロシンキナーゼ阻害作用は、カーペンター (G. Carpenter) またはコーエン (S. Cohen) らのチロシンキナーゼ活性測定法 (ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. chem.)、254、4884 (1979) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジ
- 25 カル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、257、1528 (1982)) を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A-431 (ATCC CRL1555) を牛胎児血清 10 容量 %、ストレプトマイシン ( $50\mu\text{g}/\text{ml}$ )、ペ



(31)

ニシリンG(50国際単位/ml)およびカナマイシン(50  
μg/ml)を含有するダルベッコ変法イーグル培地(日  
水製薬㈱製)中、37℃で5%CO<sub>2</sub>条件下で培養した。え  
5 法に準じて処理し、上皮細胞増殖因子受容体-チロシン  
キナーゼ複合体を含有する膜標品(以下、膜標品と略記  
する)をえた。この膜標品を可溶化することなく以下の  
測定に用いた。

N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスル  
10 ホン酸緩衝液(20mM、pH7.4)、MnCl<sub>2</sub>(1mM)、牛血清  
アルブミン(7.5μg)、膜標品(蛋白として10μg)  
にジメチルスルホキシド(以下、DMSOという)に溶解し  
た試料を加え、0℃で5分間インキュベーション後、上  
皮細胞増殖因子(以下、EGFと略記する)100ngを加え、  
15 0℃で15分間インキュベーションした。ついで  
〔γ-<sup>32</sup>P〕ATP(3000Ci/mmol、0.1μCi)を添加し、  
最終70μlとし、さらに0℃で15分間のインキュベ  
ーション後、反応液50μlをワットマン3MM沓紙(ワットマ  
ン社製)に染みこませたのち、ただちに10重量%トリク  
20 ロロ酢酸-10mMピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停  
止した。沓紙を同液で十分に洗浄し、ついでエタノール  
で洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンター  
を用いて沓紙に残存する放射能を測定し、この値をAと  
した。同時に対照として、EGFを添加しない反応、被験  
25 化合物を添加しない反応、およびEGFと被験化合物とを  
添加しない反応を行ない、同様の測定を行ない、各B、  
CおよびDとした。

チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求めた。

(32)

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{(C-D)-(A-B)}{C-D} \times 100$$

第 7 表に本発明の化合物のチロシンキナーゼ阻害率を示す。この結果から本発明による化合物はチロシンキナーゼを強く阻害することがわかる。

5

[以下余白]

(33)

第 7 表

化合物 番 号	濃 度 * ( $\mu$ M)	阻 害 率 (%)	化合物 番 号	濃 度 * ( $\mu$ M)	阻 害 率 (%)
1	1	2 3	2 5	1 0	7 2
2	1	2 0	2 6	1 0	6 2
3	1	4 5	2 7	1	5 8
4	1	7 4	2 8	1	6 6
5	1	4 2	2 9	1	6 3
7	1 0	5 9	3 0	1	7 0
8	1 0	6 9	3 1	1 0	4 1
9	1 0	5 0	3 2	1	7 4
1 0	1	4 0	3 3	1 0	6 9
1 1	1 0	5 2	3 4	1	6 3
1 2	1 0	3 0	3 5	1	7 0
1 4	1	4 3	3 6	1 0	5 9
1 5	1	1 0 0	3 7	1 0	8 3
1 6	1	1 0 0	3 8	1 0	8 5
1 7	1	2 5	3 9	1 0	4 3
1 8	1	8 7	4 0	1 0	2 1
1 9	1	7 4	4 1	1 0	7 0
2 0	1	4 6	4 2	1	8 5
2 1	1	9 8	4 3	1 0	9 5
2 2	1	8 4	4 4	1	8 0
2 3	1 0	6 0	4 5	1 0	9 0
2 4	1	3 7			

\*: 反応液中の被検化合物の濃度

(34)

また、本発明の化合物は紫外線吸収作用を有するが、この作用により生体における日光紅斑（一般には日焼けと称される）の防止、有機高分子材料（たとえばプラスチック、ゴム、塗料など）などの紫外線による劣化防止、  
5あるいは写真画像の紫外線による変褪色防止などを目的とした紫外線吸収剤としての用途が期待される。

本発明の化合物の紫外線吸収スペクトルを、溶媒としてメタノールを用いた通常の方法により測定し、モル吸光係数を算出した。その結果を第8表に示す。この結果  
10から本発明による化合物はかなり強く紫外線を吸収することがわかる。

〔以下余白〕

(35)

第 8 表

化合物番号	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	モル吸光係数
4	2 5 7	$1.87 \times 10^4$
	3 6 1	$1.80 \times 10^4$
1 5	2 7 1	$2.04 \times 10^4$
	3 4 8	$2.11 \times 10^4$
1 6	2 4 9	$1.51 \times 10^4$
	3 4 7	$2.40 \times 10^4$
1 8	3 0 4	$1.87 \times 10^4$

(36)

モロニーネズミ白血病ウィルス (Moloney-Murine Leukemia Virus、以下M-MLV と略称する) 由来逆転写酵素を用いて以下に明らかにした。

本発明の化合物をDMSOに100mM となるように溶解し、  
5 ついで該溶液をDMSO- 蒸留水混合液を用いて所定の濃度  
にまで希釈し、被検化合物溶液として使用した。このと  
きDMSOの濃度としては10% となるように、また反応開始  
時におけるDMSOの最終濃度が1% となるようにDMSO- 蒸  
留水の混合比を調節した。このように調製した被検化合  
10 物溶液と、50mM トリス塩酸緩衝液 (pH8.3)、8mM  $MgCl_2$ 、  
30mM  $NaCl$ 、50mM ジチオスレイトール (和光純薬社製)、  
0.2mM チミジン-5'-トリフォスフェート (ファルマシア  
社製) および6U/ml M-MLV 由来逆転写酵素 (ファルマシ  
ア社製) を含む溶液を37℃、30分間ブレインキューベ  
15 ョンし、ついで、10 $\mu$ g/ml ポリアデニン酸 (ピー・エ  
ル・バイオケミカルズ社製)、0.01U/ml オリゴデオキ  
シチミジル酸 (ファルマシア社製) および10 $\mu$ Ci/ml  
〔メチル -  $^3H$ 〕チミジン-5'-トリフォスフェート (ア  
マシャム・ジャパン社製、47Ci/mmol) を加えたものを  
20 反応液とし、これをさらに37℃、30分間インキューベ  
ションしたのち、氷冷して反応を停止させた。

デオキシリボ核酸中に取り込まれた放射能は、リンテ  
リルらの方法 (サイエンス (Science) 第170 巻、第447  
~449 頁 (1967)) に準じて行なった。すなわち反応液  
25 の一部をDE-81 沓紙 (ワットマン社製) に浸み込ませ、  
つぎに、この沓紙を5重量%  $Na_2HPO_4$  溶液で3回洗浄し、  
さらに蒸留水、エタノールで順次洗浄後、乾燥した。こ  
の沓紙上に捕捉された画分に含まれる放射能を液体シン

(37)

チレーションカウンターを用いて計測し、被検溶液群の放射能値とした。被検溶液の代りに、被検化合物を含まないDMSO-蒸留水を用いて、前記と同様な操作を行ない、計測し、えられた値を対照群の放射能値とした。被検溶液のM-MLV逆転写酵素阻害率をつぎの阻害率算出式より求めた。

$$\text{阻 害 率 ( \% )} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 対照群放射能値

B : 被検溶液群放射能値

10 本発明の化合物のM-MLV由来逆転写酵素阻害活性の代表例を第9表に示す。この結果から、第1表で表わされる化合物はM-MLV由来逆転写酵素に対し強い阻害活性を示し、逆転写酵素をもつレトロウィルスに対して十分な生育阻害効果を発揮できることが期待される。

15

[以下余白]

(38)

## 第 9 表

化合物番号	濃度 * ( $\mu$ M )	阻 害 率 ( % )
1	1	9 6
2	1	9 5
5	1 0	8 7
6	1 0	9 8
7	1	9 8
8	1	9 8
9	1	7 3
10	1 0	6 1
11	1	9 4
15	1 0	5 9
19	1	7 5
20	1 0	9 7
24	1	9 1
26	1 0	7 6
27	1	7 3
31	1 0	6 1
42	1 0	5 0

\* : 反応溶液中の本発明の化合物の濃度

(急性毒性)

ICR 系雌性マウス (体重 23 ~ 26 g) を用い、1 群 6 匹とした。化合物 (1) ~ (45) を 0.2 % ツイーン 80 を含む 2.5 % アラビアゴム水溶液に懸濁したものを 0.1 ml / 10 g 体



(39)

重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり一般症状を観察して死亡例数／供試例数を求め、50%致死量LD<sub>50</sub> (mg/kg)を推定した。その結果、本発明の化合物(1)～(45)は500 mg/kg投与でも死亡例が観察されず、化合物(1)～(45)のLD<sub>50</sub>は500 mg/kg以上であると推定され、  
5 低毒性であることがわかった。

(調剤および投与量)

本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または  
10 逆転写酵素阻害剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤、注射剤などをあげることができる。

本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻  
15 害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬理学的に許容される担体材料が用いられる。具体的には、たとえば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性脂肪および油脂、動物性脂肪および油脂、ガムならびにポリアルキレングリ  
20 コールがある。製剤中の担体に対する本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤  
25 に有効成分として含まれる一般式(I)で表わされる本発明の化合物の割合は0.2～100%の間で変化させることができる。

(40)

また、本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は、これと両立性の他の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、  
5 チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤、逆転写酵素阻害剤、その他の医薬を含むことができる。このばあい本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆  
10 転写酵素阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。  
15 その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、有効成分である本発明の一般式(I)で表わされる化合物に換算して一般に成人1日当たり10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。

なお、本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ  
20 阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は有効成分としての一般式(I)の化合物で1mg~5g、好ましくは3mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

つぎに本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、  
25 本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。

#### 実施例1 (化合物(1)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.37gとローダニン0.82gとをベンゼン100mlに溶解し、ピ

(41)

ペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml とを加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を汙別し、ベンゼン／アセトン混合溶媒より晶析し、化合物(1)を 1.2 g (収率 62 % ) えた。

えられた化合物(1)の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物(1)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 2 (化合物(4)の合成)

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.51 g とオキシインドール 0.67 g とをベンゼン 70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム 200 ml に溶解し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、残渣をエタノールより晶析し、化合物(4)を 600 mg (収率 29 % ) えた。

えられた化合物(4)の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物(4)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 3 (化合物(5)の合成)

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 0.61 g と 2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン-1,1-ジオキシド 0.39 g とをベンゼン 70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体 : シリカゲル) につけ、クロロホルム／メ

(42)

タノール (98/2:V/V) にて溶出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をベンゼンより晶析し、化合物(5)を180 mg (収率19%) えた。

えられた化合物(5)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(5)の  $^1\text{H-NMR}$  およびIRで分析した結果を第2表に示す。

#### 実施例4 (化合物(7)の合成)

5-フェニルチオメチルプロトカテキユアルデヒド2.6 g、ローダニン1.33 g およびピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml をベンゼン100 ml 中に加え、ディーン-スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を汙取し、エタノールから再結晶して化合物(7)を2.78 g (収率74%) えた。

えられた化合物(7)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(7)の  $^1\text{H-NMR}$  およびIRで分析した結果を第2表に示す。

#### 実施例5 (化合物(11)の合成)

5-フェニルチオメチルプロトカテキユアルデヒド0.78 g とオキシインドール0.4 g をベンゼン70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン-スターク装置を用い、生成する水を除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を汉取し、ベンゼンで洗い、ベンゼン/アセトン混合溶媒より再結晶し、化合物(11)を1.0 g (収率90%) えた。

えられた化合物(11)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(11)の  $^1\text{H-NMR}$  およびIRで分析した結果を第2表に示す。

#### 実施例6 (化合物(12)の合成)

(43)

3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメ  
チルベンズアルデヒド 0.7 g とオキシインドール 0.27 g  
を上記実施例 1 と同様の方法で縮合させ、えられた残渣  
をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にか  
5 け、クロロホルム／メタノール（98／2：v/v）混合溶媒  
にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エ  
タノールより晶析し、化合物 (12) を 0.62 g（収率 66%）え  
た。

えられた化合物 (12) の融点および元素分析値を第 1 表に  
10 示す。また、えられた化合物 (12) の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分  
析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 7 （化合物 15 の合成）

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.90  
g と  $\alpha$ -シアノアセトアミド 840 mg をベンゼン 200 ml に  
15 溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディー  
ン-スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら  
5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去後、残渣をカラ  
ムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、ク  
ロロホルム／メタノール（98／2：V/V）混合溶媒にて溶  
20 出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をベンゼ  
ン／アセトン混合溶媒より晶析し、化合物 (15) を 11.15 g  
（収率 32%）えた。

えられた化合物 (15) の融点および元素分析値を第 1 表に  
示す。また、えられた化合物 (15) の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分  
25 析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 8 （化合物 (17) の合成）

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 760  
mg と  $\alpha$ -トリフェニルホスホラニリデン- $\gamma$ -ブチロラ

(44)

クトン 1.04 g をアセトニトリル 50 ml 中に加え、80℃で一晩加熱攪拌した。冷却後、析出結晶を汜別し、エタノールより晶析し、化合物(7)を 450 mg (収率 48%) えた。

えられた化合物(7)の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物(7)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 9 (化合物(8)の合成)

水素化ナトリウム 0.6 g を乾燥ベンゼン 50 ml に窒素雰囲気下で懸濁し、3,5-ジベンジル-4-メトキシメトキシベンズアルデヒド 1.73 g および N-アセチルピロリドン 1.27 g をベンゼン 20 ml に溶解したものを滴下後、50℃で一晩加熱攪拌した。冷却後、反応液を氷水中に加え、クロロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去した。えられた残渣を乾燥塩化メチレン 50 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温下 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル) にかけて、クロロホルム/メタノール (98/2:V/V) 混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をエタノールより晶析し、化合物(8)を 450 mg (収率 21%) えた。

えられた化合物(8)の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物(8)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 10 (化合物(9)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.37 g と 1-フェニル-3,5-ピラゾリジンジオン 0.88 g をベンゼン 100 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン-スターク装置を用いて、生成する水を

(45)

除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を  
5 分別し、エタノールより晶析し、化合物(9)を600 mg (収  
率28%)えた。

えられた化合物(9)の融点および元素分析値を第1表に  
5 示す。また、えられた化合物(9)の  $^1\text{H-NMR}$  およびIRで分  
析した結果を第2表に示す。

#### 実施例11 (化合物(10)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.37  
g、ローダニン0.82gおよびピペリジン 0.1mlおよび酢  
10 酸 0.5mlをベンゼン100 ml中に加え、ディーン-スター  
ク装置を用いて生成する水を除去しながら5時間加熱還  
流した。析出結晶を濾取し、乾燥後、ベンジルアミン  
1.1 mlとともにエタノール50 ml中で5時間加熱還流した。  
冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカラムク  
15 ロマトグラフィー(担体:シリカゲル)にかけ、クロロ  
ホルム/メタノール(100/2:V/V)混合溶媒にて溶出し  
た。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールよ  
り晶析し、化合物(10)を0.60g (収率26%)えた。

えられた化合物(10)の融点および元素分析値を第1表に  
20 示す。また、えられた化合物(10)の  $^1\text{H-NMR}$  およびIRで分  
析した結果を第2表に示す。

#### 実施例12 (化合物(11)の合成)

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.02  
g、ローダニン1.33gおよびピペリジン 0.1mlと酢酸  
25 0.5mlをベンゼン100 ml中に加え、ディーン-スターク  
装置を用いて生成する水を除去しながら5時間加熱還流  
した。析出結晶を濾取し、乾燥後、ベンジルアミン2.2  
mlとともにエタノール100 ml中で5時間加熱還流した。

(46)

冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルム／メタノール（100／2：v/v）混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物(26)を2.0g（収率41％）えた。

えられた化合物(26)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(26)の<sup>1</sup>H-NMR およびIRで分析した結果を第2表に示す。

#### 実施例13 （化合物(26)の合成）

10 5-フェニルチオメチルエチルバニリンとローダニンとから上記と同様の縮合反応によってえられた5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメチルベンジリデン)-ローダニン4.04g とベンジルアミン2.2 mlをエタノール100 ml中に加え、5時間加熱還流した。冷却後、減  
15 圧下溶媒留去し、えられた残渣をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物(26)を1.96g（収率38％）えた。

えられた化合物(26)の融点および元素分析値を第1表に  
20 示す。また、えられた化合物(26)の<sup>1</sup>H-NMR およびIRで分析した結果を第2表に示す。

#### 実施例14 （化合物(26)の合成）

3-n-ブチロキシ-4-ヒドロキシ-5-ベンジルベンズアルデヒドとローダニンとから上記と同様の縮合反応によ  
25 ってえられた5-(3-n-ブチロキシ-4-ヒドロキシ-5-ベンジルベンジリデン)-ローダニン0.80g とベンジルアミン0.44mlとをエタノール50ml中に加え、5時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカ



(47)

ラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルム／メタノール（10/1 : v/v）混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物(30)を0.72g（収率76%）えた。

- 5      えられた化合物(30)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(30)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第2表に示す。

実施例15      （化合物(33)の合成）

- 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)  
10      - ローダニン966mg をエタノール30ml に溶解し、ベンジルアミン624mg を加え、5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、濃縮乾固した。カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物  
15      を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物(33)を660mg（収率56%）えた。

えられた化合物(33)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(33)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第2表に示す。

20      実施例16      （化合物(34)の合成）

- 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)  
- ローダニン966mg をエタノール30ml に溶解し、フェネチルアミン726mg を加え、12時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗  
25      後カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、さらにベンゼンより晶析し、化合物(34)を600mg（収率68%）えた。

(48)

えられた化合物(34)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(34)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第2表に示す。

**実施例 17** (化合物(35)の合成)

5 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-  
-ローダニン 966mg をエタノール 30ml に溶解し、p-フル  
オロベンジルアミン 773mg を加え、7 時間加熱還流した。  
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、  
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）  
10 につけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画  
分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物 (35) を 660mg（収率  
52%）えた。

えられた化合物(35)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(35)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第2表に示す。

実施例 18 (化合物(39)の合成)

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-  
ローダニン966mgをエタノール30mlに溶解し、p-メチ  
ルベンジルアミン726mgを加え、12時間加熱還流した。  
20 エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、  
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）  
にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画  
分を分取し、濃縮、乾燥し、ベンゼンより晶析し、化合  
物(39)を900mg（収率30%）えた。

25 えられた化合物(39)の融点および元素分析値を第1表に示す。また。えられた化合物(39)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR で分析した結果を第2表に示す。

**実施例 19** (化合物(41)の合成)

(49)

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)  
-ローダニン 966mg をエタノール 30ml に溶解し、p-アミ  
ノスルホニルベンジルアミン塩酸塩 681mg およびトリエ  
チルアミン 606mg を加え、6 時間加熱還流した。エタノ  
ールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗  
後カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にか  
け、クロロホルム／エタノール（9/1:v/v）混合溶媒にて  
溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、  
化合物(41)を 400mg（収率 27%）えた。

えられた化合物(41)の融点および元素分析値を第 1 表  
に示す。また、えられた化合物(41)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR  
で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 20 （化合物(42)の合成）

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)  
-ローダニン 1.61g をエタノール 30ml に溶解し、p-アミ  
ノベンジルアミン 1.30g を加え、5 時間加熱還流した。  
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムより晶析  
し、化合物(42)を 570mg（収率：56%）えた。

えられた化合物(42)の融点および元素分析値を第 1 表  
に示す。また、えられた化合物(42)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR  
で分析した結果を第 2 表に示す。

#### 実施例 21 （化合物(44)合成）

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)  
-ローダニン 966mg をエタノール 30ml に溶解し、2-アミ  
ノメチルチオフェン 707mg を加え、3 時間加熱還流した。  
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、  
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）  
にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画

(50)

分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物(44)を300mg (収率24%)えた。

えられた化合物(44)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(44)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR  
5 で分析した結果を第2表に示す。

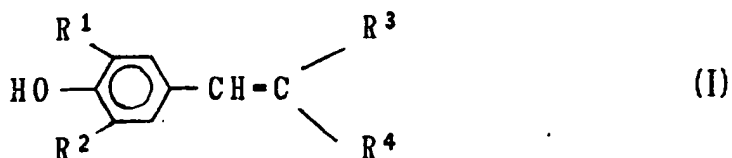
#### 実施例22 (化合物(45)の合成)



5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-  
ローダニン966mgをエタノール30mlに溶解し、2-アミノ  
メチルピリジン648mgを加え、4時間加熱還流した。  
10 エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、  
水洗後カラムクロマトグラフィー(担体:シリカゲル)  
にかけ、クロロホルム/エタノール(20/1: v/v)混合溶  
媒にて溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、  
乾燥し、化合物(45)を200mg (収率17%)えた。  
15 えられた化合物(45)の融点および元素分析値を第1表  
に示す。また、えられた化合物(45)の  $^1\text{H-NMR}$  および IR  
で分析した結果を第2表に示す。

(51)


## 請求の範囲

## 1. 一般式(I):



(式中、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が同一または相異なるフェ  
 ニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、  
 または  $\text{R}^1$  が  $\text{R}^5$  O-( 式中、 $\text{R}^5$  は水素原子、炭素  
 数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で  
 表わされる基を示し  $\text{R}^2$  がベンジル基または  $\text{PhSCH}_2$   
 基を示すときは、 $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  とはたがいに結合して  
 -CONH-CS-S-、-CONH 、-CONH  SO<sub>2</sub>-

または  $-\text{CO}-\text{N}=\underset{\text{NH}(\text{CH}_2)_{n^1}}{\text{C}}-\text{S}-$  (式中、 $\text{R}^6$  は、  
 $\text{R}^6$



 ( $\text{X}^1$ ) <sub>$m^1$</sub>  (式中、 $\text{X}^1$  は水素原子、ハロゲン  
 原子、メチル基、エチル基、 $\text{R}^7$  O-( 式中、 $\text{R}^7$  は  
 メチル基またはエチル基を示す) で表わされるアル  
 コキシル基、ニトロ基、アミノスルホニル基または  
 アミノ基を示し、 $m^1$  は 1 または 2 を示す) で表わ  
 される基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基  
 を示し、 $n_1$  は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる  
 基を示し； $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が同一または相異なるフ  
 ェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、  
 または  $\text{R}^1$  が  $\text{R}^5$  O-( 式中、 $\text{R}^5$  は前記と同じ) で  
 表わされる基を示し  $\text{R}^2$  がベンジル基を示すときは、

(52)

$R^3$  はシアノ基を示し  $R^4$  はカルバモイル基を示すか、または  $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CO-Y-CH_2CH_2-$  (式中、 $Y$  は酸素原子または  $-NH-$  を示す) で表わされる基または  $-CO-N-\underset{\text{Ph}}{\underset{|}{NH}}-CO-$  を示し ;

5  $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すときは、 $R^3$  と  $R^4$  とはたがいに結合して  $-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n^1}}{\underset{|}{C}}-S-$  (式中、 $n^1$  および  $R^6$  は前記と同じ) で表わされる基を示す)

10

2.  $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基であるか、または  $R^1$  が  $R^5 O-$  (式中、 $R^5$  は前記と同じ) で表わされる基であり  $R^2$  がベンジル基または  $PhSCH_2$  基であり、 $R^3$  と  $R^4$  とがたがいに結合して  $-CONH-CS-S-$ 、  
15  $-CONH$  、 $-CONH$    $SO_2-$  または

$-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n^1}}{\underset{|}{C}}-S-$  (式中、 $n^1$  および  $R^6$  は前記と同じ) で表わされる基である請求項 1 記載の  
20 ヒドロキシスチレン誘導体またはその塩。

20

3.  $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基であるか、または  $R^1$  が  $R^5 O-$  (式中、 $R^5$  は前記と同じ) で表わされる基であり、 $R^2$  がベンジル基であり、 $R^3$  がシアノ基であり、 $R^4$  がカルバモイル基であるか、ま

(53)

たは  $R^3$  と  $R^4$  とがたがいに結合して  $-CO-Y-CH_2CH_2-$   
 (式中、 $Y$  は前記と同じ) で表わされる基または  
 $-CO-\underset{\text{Ph}}{\underset{|}{N}}-NH-CO-$ である請求項 1 記載のヒドロキ

シスチレン誘導体またはその塩。

- 5      4.  $R^1$  および  $R^2$  が同一または相異なる炭素数 1 ~  
 3 のアルキル基であり、 $R^3$  と  $R^4$  とがたがいに結  
 合して  $-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n^1}}{\underset{|}{C}}-S-$  (式中、 $n^1$  および  $R^6$   
 $R^6$

は前記と同じ) で表わされる基である請求項 1 記載  
 のヒドロキシシスチレン誘導体またはその塩。

- 10      5. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗ア  
 レルギー剤。

- 15      6. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする 5-リ  
 ポキシゲナーゼ阻害剤。

7. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗菌  
 剤。

- 20      8. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とするチロ  
 シンキナーゼ阻害剤。

9. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする紫外  
 線吸収剤。

- 25      10. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または  
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする逆転

(54)

写 酵 素 阻 害 剂。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP88/00254

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>4</sup> C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
P	JP, A, 62-111962 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 22 May 1987 (22. 05. 87) & EP, A, 211363	1-10
Y	JP, A, 62-39523 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 20 February 1987 (20. 02. 87) (Family: none)	1-8, 10
Y	JP, A, 62-39522 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 20 February 1987 (20. 02. 87) (Family: none)	1-8, 10
Y	JP, A, 58-79920 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 13 May 1983 (13. 05. 83) (Family: none)	1-4
Y	JP, A, 49-103929 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.)	1-4, 9
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
June 1, 1988 (01. 06. 88)	June 13, 1988 (13. 06. 88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A	2 October 1974 (02. 10. 74) & NL, A, 7401297 & DE, A, 2402197 & FR, A, 2216336 & US, A, 3912519 & GB, A, 1437551 & DE, A, 2402197 & CA, A, 1014464 & NL, A, 156744  JP, A, 60-237033 (Imperial Chemical Industries P.L.C.) 25 November 1985 (25. 11. 85) & EP, A, 154528 & NO, A, 8500887 & AU, A, 8539446 & DK, A, 8501048 & FI, A, 8500888 & ZA, A, 8501268 & PT, A, 80075 & HU, A, T38087 & ES, A, 8701139 & ES, A, 8706596	1-8, 10
---	---	---------

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>10</sup>

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to subject matter<sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers \_\_\_\_\_, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out<sup>12</sup>, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A

JP, A, 60-215636 (Rhône-Poulenc Santé)  
 29 October 1985 (29. 10. 85)  
 & FR, A, 2561641 & EP, A, 161132  
 & US, A, 4594460 & CA, A, 1217779  
 & EP, A, 161132 & DE, A, 3560180

1-4

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>10</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers..... because they relate to subject matter <sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out <sup>13</sup>, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
P	JP, A, 62-111962 (鐘淵化学工業株式会社) 22. 5月. 1987 (22. 05. 87) & EP, A, 211363	1-10
Y	JP, A, 62-39523 (鐘淵化学工業株式会社) 20. 2月. 1987 (20. 02. 87) (ファミリーなし)	1-8, 10
Y	JP, A, 62-39522 (鐘淵化学工業株式会社) 20. 2月. 1987 (20. 02. 87) (ファミリーなし)	1-8, 10
Y	JP, A, 58-79920 (鐘淵化学工業株式会社) 13. 5月. 1983 (13. 05. 83) (ファミリーなし)	1-4
Y	JP, A, 49-103929 (住友化学工業株式会社) 2. 10月. 1974 (02. 10. 74) & NL, A, 7401297 & DE, A, 2402197 & FR, A, 2216336 & US, A, 3912519	1-4, 9
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
01. 06. 88	13.06.88	
国際調査機関	権限のある職員	4 H 7 3 2 7
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	葛 和 清 司

## 第2ページから続く情報

A	<p>( I 欄の続き )</p> <p>&amp; GB, A, 1 4 3 7 5 5 1 &amp; DE, A, 2 4 0 2 1 9 7 &amp; CA, A, 1 0 1 4 4 6 4 &amp; NL, A, 1 5 6 7 4 4</p> <p>JP, A, 6 0 - 2 3 7 0 3 3 ( インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ビーエルシー ) 2 5 . 1 1 月 . 1 9 8 5 ( 2 5 . 1 1 . 8 5 ) &amp; EP, A, 1 5 4 5 2 8 &amp; NO, A, 8 5 0 0 8 8 7 &amp; AU, A, 8 5 3 9 4 4 6 &amp; DK, A, 8 5 0 1 0 4 8 &amp; FI, A, 8 5 0 0 8 8 8 &amp; ZA, A, 8 5 0 1 2 6 8 &amp; PT, A, 8 0 0 7 5 &amp; HU, A, T 3 8 0 8 7 &amp; ES, A, 8 7 0 1 1 3 9 &amp; ES, A, 8 7 0 6 5 9 6</p>	1-8, 10
V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見		
<p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p>		
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見		
<p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p>		

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の サマリー	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	<p>JP, A. 60-215636 (ローン・ブーラン・サント)  29. 10月. 1985 (29. 10. 85)  &amp; FR, A. 2561641 &amp; EP, A. 161132  &amp; US, A. 4594460 &amp; CA, A. 1217779  &amp; EP, A. 161132 &amp; DE, A. 3560180</p>	1-4